

УДК 615.33.07

Ренессанс спирамицина

Э. Рубинштейн, Н. Келлер

Перепечатана с согласия авторов и редакции журнала
„Journal of Antimicrobial Chemotherapy“. – 1998. – Vol. 42. – P. 572–576

Спирамицин обладает типичным для макролидов широким спектром активности, который включает большинство возбудителей инфекций дыхательных путей, в том числе грам(+) и грам(–) кокки, представители семейства *Parvobacteriaceae*, *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Listeria monocytogenes*. Из фармакокинетических параметров спирамицина большое значение имеет высокая внутри- и внеклеточная концентрация в очаге инфекции. Спирамицин отличается значительным постантибиотическим эффектом.

Величина коэффициента подавления спирамицина (отношение концентрации антибиотика в тканях к МПК возбудителя) всегда высокая, даже для возбудителей с большими значениями МПК.

Клинические данные свидетельствуют о целесообразности использования спирамицина (в тех странах, где разрешено его применение) при бактериальных инфекциях нижних и верхних отделов дыхательных путей.

Ключевые слова: макролиды, спирамицин, возбудители инфекций дыхательных путей.

В последние годы возобновился интерес клиницистов и исследователей к использованию макролидных антибиотиков в терапии инфекций дыхательных путей. До недавнего времени основными препаратами для лечения этих распространенных инфекций являлись бета-лактамы антибиотиков. Способность макролидов проникать внутрь клеток и их потенциальная активность в отношении факультативных и облигатных внутриклеточных патогенов обратили всеобщее внимание на этот класс антибиотиков. Этому также способствовали рост устойчивости некоторых микроорганизмов, таких, как *Streptococcus pneumoniae*, к бета-лактамам антибиотикам и увеличивающееся число пациентов с иммунодефицитными состояниями.

Широкое использование макролидов при инфекциях дыхательных путей в течение ряда лет было связано с их высокой эффективностью и безопасностью [7]. Хорошо доказана их активность в отношении основных возбудителей инфекций дыхательных путей, таких, как стрептококки, пневмококки, *Legionella* spp., *Moraxella catarrhalis* и *Mycoplasma pneumoniae* [4]. Препараты отличаются хорошей переносимостью [23] и распределением в тканях дыхательных путей [1, 24].

Сравнительно недавно были введены в клиническую практику новые макролиды, такие, как азитромицин, диритромицин, рокситромицин и кларитромицин. Новые 14- и 15-членные представители отличаются от эритромицина в основном фармакокинетическими параметрами. Появление новых макролидов вызвало интерес ко всему классу, способствовало “второму рождению” ранее известных макролидов, особенно 16-членных представителей, таких, как, например, спирамицин.

Спирамицин использовался длительное время, и в тех странах, где разрешено его применение, он заслужил репутацию безопасного и эффективного антибиотика [8].

Высокая терапевтическая активность спирамицина связана с тем, что он:

- достигает высоких концентраций внутри клеток и медленно высвобождается из внутриклеточных структур;
- как и многие другие 16-членные макролиды, обладает активностью в отношении многих бактерий, устойчивых к эритромицину и другим 14-членным макролидам;
- обладает выраженным постантибиотическим эффектом [2];
- вызывает пробиотический эффект за счет стимуляции защитных сил макроорганизма.

Контактный адрес:
Ethan Rubinstein
Факс: +035347081
Эл. почта: unit@netvision.net.il

Таблица 1. Концентрация спирамицина в тканях и жидкостях организма при приеме внутрь [24]

Ткань, жидкость	Доза, г/день	Длительность приема, дни	Время после приема, ч	Тканевая концентрация, мг/кг
Сыворотка крови	3,75	Однократно	12	1,5
Предстательная железа	2	16	12	21,0
	3	10	240	1,7
	2	16	12	27,0
Мышечная ткань	2	16	12	27,0
Костная ткань	1	Однократно	12	5,3
	3	10	240	1,7
Селезенка	3	10	240	6,8
Печень	3	10	240	5,9
Почки	3	10	240	6,1
Здоровые легкие	3	2	18	45,0±18,0*
	3	2	18	30,0±16,2*
Бронхиальный секрет	1	2	1	2,0
	1	2	6	6,0
Миндалины и аденоиды	3	Однократно	–	29,5
Миндалины	100 мг/кг	Однократно	36	45,3
	100 мг/кг	Однократно	84	2,5

* Стандартная ошибка

Таблица 2. Фармакокинетические параметры спирамицина у здоровых добровольцев [24]

Параметр	Доза спирамицина		
	1 г внутрь	2 г внутрь	0,5 г внутривенно
C_{\max} , мг/л:			
среднее значение	0,96±0,32	1,65±0,91	2,28±0,38
диапазон значений	0,39 – 1,38	0,89 – 3,38	1,54 – 2,88
t_{\max} , ч:			
среднее значение	3,0	4,0	НО
диапазон значений	3 – 4	2 – 5	НО
$t_{1/2}$, ч:			
среднее значение	5,37±1,33	6,23±0,61	5,54±0,61
диапазон значений	1,96 – 7,06	3,87 – 8,31	4,58 – 6,51
V_{ss} , л:			
среднее значение	но	но	383,0±69,9
диапазон значений	но	но	268 – 516
Cl_r , мл/мин:			
среднее значение	но	но	144,2±47,0
диапазон значений	но	но	80 – 200
Cl_{nr} , мл/мин:			
среднее значение	но	но	887±96
диапазон значений	но	но	742 – 976
УЕ, % дозы:			
среднее значение	но	но	13,9±3,7
диапазон значений	но	но	7,6 – 20,0

Примечание: C_{\max} – пиковая концентрация; t_{\max} – время достижения пиковой концентрации в сыворотке крови; $t_{1/2}$ – период полувыведения; V_{ss} – объем распределения; Cl_r – почечный клиренс; Cl_{nr} – внепочечный клиренс; УЕ – экскреция с мочой; но – не определялась.

Перечисленные свойства спирамицина особенно подходят для лечения инфекций дыхательных путей.

Все макролиды имеют сходный механизм антимикробного действия. Они подавляют синтез белков на большой (50S) субъединице микробной рибосомы, обуславливая разобщение растущей полипептидной цепочки и рибосомы.

Спирамицин обладает типичным для макролидов широким спектром активности [18]. Он включает большинство возбудителей инфекций дыхательных путей, в том числе грам(+) и грам(-) кокки, представители семейства *Parvobacteriaceae*, *Legionella* spp., *Chlamydia* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Listeria monocytogenes*. В его спектр активности, однако, не входят представители семейства *Enterobacteriaceae*. Спирамицин обладает сравнимой с эритромицином и большинством других макролидов активностью против *S. pneumoniae*. Кроме того, он активен *in vitro* в отношении штаммов с индуцибельной устойчивостью к эритромицину. Несмотря на пограничную активность *in vitro*, спирамицин активен *in vivo* в отношении *Haemophilus influenzae*.

Важнейшими условиями при выборе антибиотика для лечения инфекций дыхательных путей являются активность его в отношении предполагаемого возбудителя, путь введения, ожидаемые частота и тяжесть нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ).

При подозрении на инфекцию, вызванную *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp. или *Chlamydia* spp., препаратами выбора являются макролиды. Спирамицин отличается высокой активностью в отношении внутриклеточных возбудителей и может быть использован для лечения легионеллеза, микоплазменных инфекций, ток-

соплазмоза, хламидиоза и криптоспоридиоза [3]. По данным некоторых авторов, внутриклеточные патогены могут вызывать до половины всех случаев внебольничных пневмоний [21]. Поэтому в каждой стране необходимо иметь эпидемиологические данные о распространенности внутриклеточных микроорганизмов.

Из фармакокинетических параметров антибактериального препарата большое значение имеет внутри- и внеклеточная концентрация в очаге инфекции. При этом особенно важным является соотношение сывороточной и тканевой концентрации антибиотика. Фармакокинетические параметры спирамицина приведены в табл. 1 и 2. Его биодоступность при приеме внутрь в среднем составляет 30–40%. После его однократного приема внутрь сывороточная пиковая концентрация спирамицина составляет 0,4–1,4 мг/л [12].

Спирамицин быстро проникает внутрь клеток. Его концентрация внутри альвеолярных макрофагов в 10–20 раз выше сывороточных. Спирамицин отличается значительным постантибиотическим эффектом, по длительности которого в отношении *Staphylococcus aureus* он превосходит эритромицин.

Величина коэффициента подавления спирамицина (отношение концентрации антибиотика в тканях к МПК возбудителя) всегда высокая, даже для возбудителей с большими значениями МПК [24]. Спирамицин также способен снижать адгезивные свойства кокков [12]. По сравнению с другими макролидами он в меньшей степени подвергается метаболизму в организме. Спирамицин в небольшой степени выделяется через почки (4–20% введенной дозы) [13, 16]. Высокая концентрация создается в желчи, с которой выделяется по-

давляющее количество антибиотика [19]. Период полувыведения спирамицина составляет 6,2–7,7 ч.

Проводилось сравнительное изучение клинической эффективности спирамицина и амоксициллина при лечении острых внебольничных инфекций верхних дыхательных путей у взрослых (С. Bunnag). В результате рандомизации 45 пациентов получали спирамицин по 1 г (3 млн ЕД) 2 раза в сутки в течение 7 дней, 48 пациентов – амоксициллин по 500 мг 3 раза в день в течение 7 дней. Клиническая эффективность после завершения курса терапии составила 88,9% (40/45) в группе спирамицина и 83,3% (40/48) в группе амоксициллина. НЛЯ отмечены у 2 пациентов, получавших спирамицин, и у 1 больного, леченного амоксициллином. Исследователи пришли к выводу, что в указанных дозах спирамицин и амоксициллин обладают эквивалентной эффективностью и переносимостью.

По клинической и микробиологической эффективности спирамицин сравнивался с доксициклином при лечении острых синуситов [6]. В рандомизированное исследование включались взрослые пациенты с клиникой острого синусита и положительными результатами микробиологического исследования материала, полученного при глубокой аспирации. Спирамицин назначался 15 пациентам по 1 г 2 раза в сутки в течение 10 дней, доксициклин – 18 пациентам по 200 мг однократно в первый день и по 100 мг в сутки в последующие 9 дней. После завершения терапии эффективность оценивалась у 27 пациентов: у 9 пациентов из каждой группы антибиотикотерапия признана эффективной, клиническая неэффективность – у 3 пациентов в группе спирамицина и у 5 – в группе доксицик-

лина. Однако, учитывая небольшое количество пациентов в данном исследовании, трудно сделать какие-либо окончательные выводы.

Проводилось исследование клинической и бактериологической эффективности спирамицина в сравнении с феноксиметилпенициллином у детей с острым стрептококковым тонзиллитом [14]. С помощью экспресс-теста на определение антигенов бета-гемолитических стрептококков группы А (БГСА) обследованы 299 детей. С положительными результатами теста 237 детей рандомизировались в 2 группы: первая получала в течение 5 дней спирамицин по 100 000 ЕД/кг 2 раза в день, вторая – феноксиметилпенициллин по 25 000 ЕД/кг 3 раза в день в течение 7 дней. Клиническая и микробиологическая оценка проводилась в день включения, после завершения терапии (8–10-й дни) и при контрольном визите (25–35-й дни).

К концу терапии оценка клинической и микробиологической эффективности проведена у 210 детей. В группе спирамицина эффективность терапии достигла 96,1%, тогда как в группе феноксиметилпеницилина – 98,1% ($p>0,05$). Бактериологическая эрадикация составила 79,4% в группе спирамицина и 89,8% в группе феноксиметилпеницилина ($p>0,05$).

При контрольном визите из 182 человек клиническое излечение отмечено у 97,7%, получавших спирамицин, и 89,4%, получавших феноксиметилпенициллин ($p>0,05$). В группе феноксиметилпеницилина выявлено 3 случая рецидива и один случай реинфекции. НЛЯ, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта, наблюдались у 10,7%, получавших спирамицин, и у 12,8%, получавших фенокси-

метилпенициллин. Авторы пришли к заключению, что 5-дневный курс спирамицина при стрептококковом тонзиллите у детей по эффективности и безопасности не уступает эффективности феноксиметилпеницилина и может быть использован в качестве альтернативного режима терапии.

В другом исследовании оценивались эффективность и безопасность спирамицина в сравнении с феноксиметилпенициллином при лечении 55 пациентов старше 12 лет с симптомами острого бактериального тонзиллита [20]. Спирамицин (по 1 г 2 раза в сутки) и феноксиметилпенициллин (по 600 мг 3 раза в сутки) назначались в течение 8 дней. Наиболее частым возбудителем тонзиллита были стрептококки. При этом в каждом третьем случае выделялись БГСА. Клиническая эффективность спирамицина достигала 100%, тогда как в группе феноксиметилпеницилина зарегистрирован один случай клинической неэффективности. В обеих группах не было отмечено развития НЛЯ. Авторы заключают, что спирамицин проявляет активность, равную феноксиметилпенициллину, при бактериальных тонзиллитах у взрослых.

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании проводилось сравнение эффективности спирамицина и доксициклина у взрослых пациентов (средний возраст – 49 лет) с пневмонией или обострением хронического бронхита [5]. Спирамицин назначался по 1 г 3 раза в сутки в первый день и по 1 г 2 раза в сутки в течение последующих 4,5 дней. Доксициклин назначался однократно по 200 мг в день и по 100 мг в сутки в течение 8 дней. При оценке 91 пациента, получавшего спирамицин, и 100 пациентов, получавших доксициклин, не обнаружено суще-

ственных различий в эффективности или частоте развития НЛЯ, наблюдавшихся преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта.

В еще одном открытом исследовании изучалась эффективность спирамицина при внебольничной пневмонии у 188 пациентов, включая 39 больных, которые безуспешно лечились другими антибактериальными препаратами [15].

Амбулаторные больные (средний возраст – 44,7 года) получали спирамицин по 1 г 2 раза в день в течение 10 дней. Признаки клинического и рентгенологического излечения отмечены у 83%. У 14% пациентов отмечалось клиническое и рентгенологическое улучшение, которое не требовало изменения режима терапии. Схема лечения была модифицирована у 5 пациентов (3%) в связи с клинической неэффективностью.

В открытом рандомизированном проспективном многоцентровом эксперименте исследовались эффективность и безопасность спирамицина (2 г в сутки внутрь) и эритромицина (2 г в сутки внутрь). Были обследованы 198 амбулаторных больных и пожилых пациентов, находящихся в домах-интернатах, страдающих инфекциями нижних дыхательных путей [9]. Средний возраст больных составил 61,7 года. Бронхит диагностирован у 155 пациентов, при этом у 96 наблюдалось обострение хронического бронхита. Бронхопневмония выявлена у 26 пациентов, пневмония – у 17. Состояние больных оценивали до начала терапии, на 3-й и 10-й дни антибиотикотерапии.

В группе спирамицина клиническая эффективность достигла 76,3%, неэффективность – 6,2%. В группе эритромицина 63,4% пациентов были излечены, у

17,8% терапия оказалась неэффективной ($p < 0,05$).

Терапия была прекращена досрочно у 4 пациентов в группе спирамицина (вследствие отсутствия эффекта). В группе эритромицина терапия прервана у 13 пациентов в результате отсутствия эффекта (у 2), развития НЛЯ (у 9), отсутствия эффекта и развития НЛЯ (у 2). Нежелательные явления, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, наблюдались у 11,8% больных, получавших спирамицин, и у 41,4%, получавших эритромицин ($p < 0,001$).

За многие годы применения спирамицина зарегистрировано очень малое число сообщений о развитии тяжелых НЛЯ. Отме-

чаемые расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта имели незначительный и кратковременный характер [9], аллергические реакции наблюдались очень редко. Известен только один случай поражения печени при приеме спирамицина [17].

В отличие от многих других представителей класса макролидных антибиотиков, особенно эритромицина, спирамицин не связывается с цитохромом P450 и не взаимодействует с теофиллином или циклоспорином [10]. Отсутствуют данные о лекарственном взаимодействии спирамицина с какими-либо другими лекарственными средствами. Установлено, что на степень безо-

пасности макролидных антибиотиков может влиять количество атомов в кольце. 14-членные макролиды, особенно эритромицин, вызывают более частые и тяжелые НЛЯ (дисфункция желудочно-кишечного тракта [23] и гепатиты [22]) и чаще вступают в лекарственные взаимодействия с другими препаратами по сравнению со спирамицином, который имеет 16-членное макролактонное кольцо.

Приведенные клинические данные подтверждают возможность использования спирамицина (в тех странах, где разрешено его применение) при инфекциях нижних и верхних отделов дыхательных путей.

Литература

- Baldwin D.R., Honyebourne D., Wise R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: in vivo observations and clinical relevance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1992. – Vol. 36. – P. 1176–1180.
- Bergogne-Berezin E., Hamilton-Miller J.M.T. Overview of spiramycin in respiratory tract infections // *Drugs Investigation.* – 1993. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 52–54.
- Bergogne-Berezin E. New concepts in the pulmonary disposition of antibiotics // *Pulmonary Pharmacology.* – 1996. – Vol. 8. – P. 65–81.
- Bergogne-Berezin E. Spiramycin concentrations in the human respiratory tract: a review // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1988. – Vol. 22, suppl. B. – P. 117–122.
- Biermann C., Loken A., Riise R. Comparison of spiramycin and doxycycline in the treatment of lower respiratory infections in general practice // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1988. – Vol. 22, suppl. B. – P. 155–158.
- Boezeman A.J., Kayser A.M., Siemelink R.J. Comparison of spiramycin and doxycycline in the empirical treatment of acute sinusitis: preliminary results // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1988. – Vol. 22, suppl. B. – P. 165–170.
- Carbon C. Clinical efficacy and place of spiramycin in the treatment of acute respiratory tract infections // *Drugs Investigation.* – 1993. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 35–42.
- Davey P., Pechere J.-C., Speller D. Spiramycin reassessed // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1988. – Vol. 22, suppl. B. – P. 123–126.
- De Cock L., Poels R. Comparison of spiramycin and erythromycin for low respiratory tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1988. – Vol. 22, suppl. B. – P. 159–163.
- Denie C., Henrion J., Schmitz A., Heller F.R. Spiramycin-induced cholestatic hepatitis // *J. Hepatol.* – 1992. – Vol. 16. – P. 386.
- Descotes J. Chemical structure and safety of spiramycin // *Drugs Investigation.* – 1993. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 43–48.
- Desnottes J.F., Diallo N., Moret G. Effects of spiramycin on adhesiveness and phagocytosis of gram-positive cocci // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1998. – Vol. 22, suppl. B. – P. 25–32.
- Frydman A.M., Le Roux Y., Desnottes J.F. et al. Pharmacokinetics of spiramycin in man // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1988. – Vol. 22, suppl. B. – P. 93–103.
- Gendrel D., Bourrillon A., Bingen E. et al. Five-day spiramycin versus seven-day penicillin V in the treatment of streptococcal tonsillitis in children // *Clin. Drug Invest.* – 1997. – Vol. 13. – P. 338–344.
- Jeannin L., Vergeret J., Caillaud D. et al. Community-acquired pneumonia in healthy adults: 188 patients treated with spiramycin in private practice // *Rev. Pneumologie Clin.* – 1992. – Vol. 48. – P. 263–268.
- Kavi J., Webberley J.M., Andrews J.M., Wise R.A. A comparison of the pharmacokinetics and tissue penetration of spiramycin and erythromycin // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1988. – Vol. 22, suppl. B. – P. 105–110.
- Kernbaum S. Spiramycin – therapeutic value in humans // *Semaine des Hopitaux de Paris.* – 1982. – Vol. 58. – P. 289–97.
- Kitzis M., Desnottes J.F., Brunel D. Spiramycin concentrations in lung tissue // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1988. – Vol. 22, suppl. B. – P. 123–126.
- Levrat M., Brette R., Truchot R. L'élimination biliaire des antibiotiques // *Rev. Int. d'Hépatologie.* – 1964. –

- Vol. 14. – P. 137–169.
20. Manolopoulos L., Adamopoulos C., Tzagoulakis A. et al. Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial tonsillitis // *Brit. J. Clin. Pract.* – 1989. – Vol. 43. – P. 94–96.
21. Marrie T.J., Peeling R.W., Fine M.J. et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course // *Amer. J. Med.* – 1996. – Vol. 101. – P. 508–515.
22. Pessayre D., Larrey D., Funck-Brentano C., Benhamou J.P. Drug interactions and hepatitis induced by some macrolide antibiotics // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1985. – Vol. 16, suppl. A. – P. 181–194.
23. Pilot M.A., Qin X.Y. Macrolides and gastrointestinal motility // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1988. – Vol. 22, suppl. B. – P. 201–206.
24. Wise R. Clinical pharmacokinetics of spiramycin // *Drugs Investigation.* – 1993. – Vol. 6, suppl. 1. – P. 29–34.